

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 9/24, 9/70		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 02241 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. April 1987 (23.04.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00571 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Oktober 1986 (07.10.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 36 024.0 (32) Prioritätsdatum: 9. Oktober 1985 (09.10.85) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DE-SITIN ARZNEIMITTEL GMBH [DE/DE]; Weg beim Jäger 214, D-2000 Hamburg 63 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHMIDT, Wolfgang [DE/DE]; Reembroden 44, D-2000 Hamburg 63 (DE). (74) Anwälte: STOLBERG, Ulrich usw.; Uexküll & Stolberg, Beselerstr. 4, D-2000 Hamburg 52 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	



(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING AN ADMINISTRATION OR DOSAGE FORM OF DRUGS, REAGENTS OR OTHER ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER DARREICHUNGS- UND DOSIERUNGSFORM FÜR ARZNEIMITTELWIRKSTOFFE, REAGENTIEN ODER ANDERE WIRKSTOFFE

(57) Abstract

A process for producing an administration or dosage form of drugs, reagents or other active ingredients. A water-soluble foil composed of starch, gelatin, glycerin and/or sorbit and if necessary other additives is coated by a roll coating process with a layer containing the active ingredients and composed of the same basic ingredients. After a corresponding prefragmentation, the administration form thus produced is particularly useful as an oral administration drug.

(57) Zusammenfassung

Herstellungsverfahren für eine Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe, bei welchem eine wasserlösliche Folie aus Stärke, Gelatine, Glycerin und/oder Sorbit und ggf. weiteren Zusätzen mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, welche dieselben Grundkomponenten enthält, mittels eines Walzenauftragverfahrens beschichtet wird. Nach entsprechender Verteilung eignet sich die so erhaltene Darreichungsform insbesondere als orales Arzneimittel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

422 Rec'd PCT/PTO J 6 APR 2000

Verfahren zur Herstellung einer
Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittel-
Wirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe

- 2 -

Arzneimittel können in Form von Pulvern, Tropflösungen oder Säften oral verabreicht werden. Da bei diesen Abgabeformen eine genaue Dosierung jedoch schwierig ist, werden vom Hersteller dosierte Applikationsformen wie Tabletten, Dragees 5 oder Kapseln generell bevorzugt. Auch Reagentien und andere Wirkstoffe, z.B. Süßstoffe oder Aromastoffe, werden für eine genaue dosierte Anwendung häufig tablettiert. Die Herstellungs-technik für Tabletten, Dragees, Kapseln und dergleichen ist zwar weitgehend ausgereift, doch sind eine Reihe von system-10 bedingten Nachteilen nicht zu übersehen.

Für niedrig dosierte Wirkstoffe muß ein großer Anteil an Hilfsstoffen zugesetzt werden, um zu einer handhabbaren Größe der Einzeldosis zu gelangen. Weiterhin ist eine 15 genaue Kennzeichnung einzelner Tabletten oder Dragees praktisch nicht möglich. Es haben sich deshalb Durchdrück-verpackungen durchgesetzt, welche eine Mehrzahl von Tablet-ten, Dragees oder auch Kapseln enthalten und welche mit den notwendigen Informationen, insbesondere dem Namen des 20 Präparates bedruckt sind. Die Herstellung solcher Verpackungen erfordert naturgemäß einen zusätzlichen Arbeitsgang und es werden Umverpackungen in Form von Faltschachteln benötigt, welche ein beträchtliches Leervolumen aufweisen und dadurch zusätzlich Lagerraum 25 beanspruchen. Ein besonders gravierender Nachteil von Dragees und Kapseln besteht darin, daß eine Zerteilung praktisch unmöglich ist, die kleinste Dosis somit vorgegeben ist. Auch bei Tabletten ist eine genaue Zerteilung schwierig, lediglich größere Tabletten mit 30 einer Kerbe als Sollbruchstelle lassen sich allenfalls teilen, wobei häufig ungleichgroße Bruchstücke entstehen.

- 3 -

Es sind bereits Versuche zur Schaffung einer neuen Darreichungsform für die orale Verabreichung von Arzneimitteln bekannt geworden, welche aus wirkstoffhaltigen Folien bestehen. Gemäß der BE-PS 637 363 wird ein papierartiges Trägermaterial aus unlöslichen Zellulosefasern mit einer Wirkstofflösung getränkt bzw. durch Auftragen oder -streuen beschichtet und eine Dosierung durch Perforation der Trägerfolie nach Art eines Briefmarkenbogens erreicht. Die Wirkstoffdosierung ist dabei zwangsläufig äußerst ungenau. Aus den DE-OS 24 32 925 und 24 49 865 ist es bekannt, Arzneimittelwirkstoffe in Folienbildner einzuarbeiten, bei denen es sich vorzugsweise um wasserlösliche Verbindungen wie Methyl- und Ethylzellulose, insbesondere aber Hydroxypropylzellulose, Hydroxyethylzellulose oder Methylhydroxypropylzellulose handelt. Daneben können die Folien Füllstoffe und Trennmittel enthalten. Auch die so erhaltenen wirkstoffhaltigen Folien lassen sich zur Dosierung durch Perforation in einzelne Abschnitte aufteilen.

Diese Vorschläge haben keinen Eingang in die Praxis gefunden und in dem neuesten Lehrbuch der "Arzneiformenlehre" von P.H. List, 4. Auflage, Stuttgart, 1985, finden sie keine Erwähnung. Dies beruht ersichtlich darauf, daß die bislang bekanntgewordenen Vorschläge es nicht ermöglichen, die geforderte Gewichtskonstanz und gleichmäßige Wirkstoffverteilung zu erreichen, welche heute gefordert werden. Die Pharmakopoea Europae setzt zum Beispiel Maßstäbe für die Gleichförmigkeit des Gewichtes einzeldosierter Arzneiformen, wobei diese dem jeweiligen Durchschnittsgewicht entsprechend nach höchstzulässigen Abweichungen in % gestaffelt sind. Die Forderung liegt im allgemeinen bei +/- 5 bis max. 10%. Entsprechende Werte für feste Arzneiformen bestehen auch hinsichtlich anderer Parameter wie Zerfallzeit und Lösungsgeschwindigkeit.

- 4 -

Die oben erwähnten Vorschläge des Standes der Technik führen zu Produkten ungenügender Akzeptanz durch die Patienten (z.B. lassen sich Papierabschnitte nur schlecht einnehmen) und erlauben keine exakte Dosierung pro Flächen-
5 einheit, wie sie unbedingt gefordert werden muß. Bei Inkorporieren des Wirkstoffes in eine Folie bereitet nicht nur die genaue Dosierung Schwierigkeiten, sondern ein wesentlicher weiterer Nachteil besteht darin, daß für jeden Wirkstoff eine entsprechende Folie gesondert hergestellt werden muß, so daß die Wirtschaftlichkeit des
10 Herstellungsverfahrens nicht gegeben ist.

Der Erfindung liegt demgegenüber die Aufgabe zugrunde, eine "zweidimensionale" Darreichungs- und Dosierungsform zu schaffen, welche die genannten Nachteile nicht aufweist, sich leicht herstellen läßt und mit großer Flexibilität an die Anforderungen des Marktes und verschiedener Wirkstoffe angepaßt werden kann.
15

20 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe in Form einer Folie mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

25 a) aus einer wässrigen Zusammensetzung auf Basis von Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie ggf. natürlichen und/oder synthetischen Harzen und/oder Gummen eine wasserlösliche Trägerfolie herstellt,

30 b) eine wässrige Zusammensetzung aus dem Wirkstoff sowie Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie ggf. natürlichen und/oder synthetischen Harzen und/oder Gummen herstellt, und

- 5 -

- c) die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels eines Walzenauftragverfahrens in genau vorbestimmter Menge (Schichtdicke) auf mindestens eine Seite der Trägerfolie aufbringt.

5

Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform weist eine Reihe wesentlicher Vorteile auf:

- Eine Trägerfolie kann für die verschiedensten Wirkstoffe verwendet werden und somit in größerer Menge wirtschaftlich produziert werden,
- die wirkstoffhaltige Schicht kann bei hochwirksamen Arzneimitteln sehr dünn sein, da das Trägermaterial die ausreichende mechanische Festigkeit gewährleistet,
- mit Hilfe der modernen Walzen-Auftragverfahren lässt sich die wirkstoffhaltige Beschichtung mit konstanter Schichtdicke aufbringen, so daß die erforderlichen Toleranzen eingehalten werden können,
- falls eine Sterilisierung erforderlich ist, kann diese wegen der geringen Schichtdicke problemlos mittels Strahlenbehandlung erreicht werden,
- der Träger lässt sich auf der Vorder- und insbesondere der Rückseite unter Verwendung physiologisch verträglicher Druckfarben mit verschiedenen Informationen bedrucken,
- aufgrund der relativ großen Fläche von beispielsweise 4 bis 10 cm² lassen sich ausführliche Informationen für den Benutzer auf das unbeschichtete Trägermaterial oder auch nachträglich aufdrucken,

35

- 6 -

- die Dosiseinheiten lassen sich durch entsprechende Vorzerteilung, z.B. eine Perforierung, flexibel gestalten, so daß für verschiedene Dosierungen (z.B. für Erwachsene und Kinder) nur ein Produkt hergestellt werden muß; die Vorzerteilung kann ggf. auch erst in der Apotheke oder im Krankenhaus nach ärztlichen Angaben vorgenommen werden.

Mit den früher beschriebenen Darreichungsformen in Folienform hat die erfindungsgemäße darüberhinaus den Vorteil des äußerst geringen Platzbedarfes gemeinsam. Statt Faltschachteln können daher beispielsweise Taschen oder Beutel aus Kunststoffolie oder kunststoffbeschichtetem Papier verwendet werden, in welche das Produkt eingesiegelt wird, ähnlich wie feuchte Erfrischungstücher.

Die Herstellung der Trägerfolie erfolgt in an sich bekannter Weise mit einer kontinuierlich arbeitenden Folienmaschine auf Rollenbasis. Das Streichverfahren zur Herstellung der Trägerfolie arbeitet nach dem Walzenprinzip, d.h. die wasserhaltige Zusammensetzung für die Trägerfolie wird mittels Rollen und Rakel angetragen und zu dünnen Bahnen ausgestrichen, auf der Rolle vortrocknet und im Haupttrockengang auf die gewünschte. Endfeuchte nachgetrocknet. Das erhaltene Endprodukt ist so fest und elastisch, daß es auf Rollen gewickelt werden kann und lagerfähig ist, wenn die Restfeuchtigkeit nicht zu hoch ist (Gefahr der Schimmelbildung).

Die Folienbreite kann beliebig sein und wird günstigerweise auf die Breite der Beschichtungsmaschine zugeschnitten. Es bietet sich jedoch an, bereits bei der Herstellung beide Breiten aufeinander abzustimmen.

- 7 -

Es ist technisch auch möglich, die Folienherstellung und die Beschichtung zeitlich nacheinander auf derselben Anlage vorzunehmen, wodurch die Wirtschaftlichkeit wesentlich erhöht werden kann.

5

Die verwendete Zusammensetzung wird unter Umpumpen bei der gewünschten Temperatur, Viskosität und Homogenität gehalten. Die Trocknung der Folie erfolgt anschließend in einem Wärmetunnel. Die so gewonnene Trägerfolie stellt den 10 indifferenten Träger für die spätere Beschichtung mit unterschiedlichen Beschichtungsmassen dar.

Zur Herstellung der wasserlöslichen Trägerfolie dient eine physiologisch unbedenkliche Zusammensetzung. Die "Wasserlöslichkeit" soll dabei so definiert sein, daß die Herstellung der Folie aus einer wässrigen Zusammensetzung erfolgt und daß sich die fertige Folie später bei der Anwendung wiederum in Wasser bzw. im Magensaftmilieu löst oder darin quillt.

20

Als Folienbildner kommen insbesondere Gelatinen sowie Stärken (Kartoffelstärke, Weizenstärke, Maisstärke) sowie ferner Poly-N-vinylpyrrolidon (PVP), Methyl- und Ethylzellulose sowie Polyvinylalkohol (PVA) infrage. Ferner 25 können wasserlösliche Acrylharzdispersionen Verwendung finden. Geeignete Weichmacher sind insbesondere polyfunktionelle Alkohole wie Glycerin und Sorbit (Karion).

Die Komponenten werden in geeigneter Weise mit Wasser kalt 30 angemischt und unter leichtem Erwärmen und ständigem Rühren zu einem streichfähigen Schleim verarbeitet. Das Einröhren von Luft muß soweit wie möglich vermieden werden, um eine klare, allenfalls leicht opaleszierende Masse zu erhalten.

35

- 8 -

Die Stärke der Trägerfolie beträgt vorzugsweise zwischen etwa 50 und 250 µm. Sie ist in weitem Maße steuerbar. Auch die Eigenschaften der Trägerfolie lassen sich durch entsprechende Kombination der Folienbildner und Weichmacher 5 qualitativ stark beeinflussen. Die Trägerfolie soll eine möglichst gleichmäßige Stärke aufweisen (vorzugsweise z.B. 100 µm), leicht elastisch und knickfähig sein, ohne zu brechen. Dabei sollte der Stärkeanteil ausreichend hoch sein, damit beim Aufbringen der Beschichtungsmasse Feuchtigkeit 10 aufgenommen wird, ohne daß es zu einem Kleben der Oberfläche oder zum Erweichen der ganzen Folie kommt.

Folgende Rahmenrezeptur hat sich für die Trägerfolie bewährt:

15

Gelatine 8 bis 10 g
Stärke 4 bis 8 g
Glycerin 1 bis 2 g
Polyvinyl-pyrrolidon 1 bis 2 g

20

Wasser 30 bis 50 g

Wasserlösliche natürliche und/oder synthetische Harze, z.B. Acrylharze, und Gumme sind ebenfalls geeignet. Ggf. können der Masse noch übliche weitere Stoffe zugefügt 25 werden, z.B. Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoësäure-Ester, inerte lösliche oder unlösliche Füllstoffe, Zucker oder andere Süßungsmittel, andere Polyole, Wachse oder Farbstoffe.

30 Die Möglichkeit der vorder- und rückseitigen Bedruckung der Trägerfolie ist ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsform. Beispielsweise können die Kennzeichnung, Angaben über die Inhaltsstoffe sowie Dosierungsangaben aufgedruckt werden. Gegebenenfalls läßt sich sogar

35

- 9 -

der ganze Inhalt eines Beipackzettels rückseitig aufdrucken mit der Folge, daß ein separater Beipackzettel, der auch häufig verlorengeht, überflüssig wird. Bei Arzneimitteln, welche regelmäßig genommen werden müssen, bei spielsweise bei hormonalen Contrazeptiva, kann der gesamte Verabreichungsplan so angebracht werden, daß eine einfache Einnahmekontrolle gewährleistet ist. Zur Bedruckung müssen physiologisch verträgliche Farben (Lebensmittelfarben) verwendet werden, da die Trägerfolie einen Teil der oral verabreichten Darreichungsform bildet.

Für die wirkstoffhaltige Beschichtungsmasse findet eine wässrige Zusammensetzung Verwendung, die physiologisch inert ist und deren Einzelkomponenten für Arzneimittel bzw. Lebensmittel geeignet sind. Wesentlich ist die gegenseitige physikalisch-chemische Affinität und Verträglichkeit zwischen Beschichtungsmasse und Trägerfolie, welche dann immer besonders gut ist, wenn die verwendeten Komponenten gleich sind bzw. sehr ähnliche Eigenschaften besitzen. Unter Berücksichtigung des zugefügten Wirkstoffes entspricht die Rezeptur der Beschichtungsmasse demgemäß der oben für die Trägerfolie genannten, wobei die genaue Einstellung auf Feststoffgehalt und Viskosität mittels indifferenter Quell- und Füllstoffe erfolgt.

Die Masse enthält somit einmal polymere Filmbildner, vorzugsweise Gelatine und quellende oder lösliche Stärken sowie ggf. Zellulosen oder Hemizellulosen. Ferner werden Weichmacher zugesetzt, insbesondere mehrwertige Alkohole wie Glycerin oder Sorbit. Zur Einstellung der erwünschten Viskosität der Beschichtungsmasse, welche die Konsistenz eines Schleimes aufweist, finden polymere Quellstoffe Verwendung, vorzugsweise Alginate, Pectine, Chitine, Lecithine oder Polyethylenglykole. Diese letzteren Stoffe

- 10 -

können gleichzeitig als Haftvermittler dienen. Andererseits können auch wasserlösliche synthetische oder natürliche Harze oder Gumme oder Gummi arabicum zugesetzt werden, um die Haftung der Beschichtung auf dem Trägermaterial zu verbessern. Schließlich können noch Konservierungsmittel wie z.B. p-Hydroxybenzoësäureester, Farbstoffe (Lebensmittelfarbstoffe), Pigmente wie Titandioxid oder Aroma- und Süßstoffe zugesetzt werden.

10 Coatingmassen mit einem Wassergehalt von ungefähr 50% und einer Viskosität von etwa 30 bis zu 10000 cPs haben sich als besonders geeignet erwiesen. Die Rezeptur und Herstellung ähnelt derjenigen eines Arzneimittelsaftes, in welchem der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination gelöst 15 oder gleichmäßig dispergiert wird. Die Beschichtungsmasse muß ausreichende Homogenität und galenische Stabilität aufweisen, damit ein gleichmäßiger Wirkstoffgehalt der fertigen Beschichtung sichergestellt ist.

20 Folgende Rahmenrezeptur hat sich bewährt:

Gelatine	8 bis 10 g
Stärke	3 bis 8 g
Glycerin	1 bis 2 g
25 Wasser	30 bis 50 g

In dieser Grundmasse wird der Wirkstoff gelöst bzw. dispergiert. Im Fall der Verwendung einer Dispersion muß der Wirkstoff für eine gleichmäßige Verteilung äußerst 30 feinteilig sein. Vorzugsweise liegt die mittlere Teilchengröße im Bereich von etwa 1 bis 20 µm.

- 11 -

Die gewünschte Dosis des Wirkstoffes und die angestrebte Fläche der Dosiseinheiten bestimmen letztlich die Dicke der Schicht, wobei der Feuchtigkeitsgehalt der Beschichtungsmasse und der fertigen Beschichtung zu berücksichtigen sind.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist besonders geeignet für Arzneimittel, welche niedrig dosiert verabreicht werden, d.h. bei welchen die Einzeldosis für die orale Applikation zwischen 0 mg (Placebo) und etwa 20 mg liegt. Geeignete Arzneimittelwirkstoffe finden sich in allen Bereichen der oralen Therapie; hervorzuheben sind u.a. Analeptika, Antibiotika, Antidiabetika, Antiemetika, Antiepileptika, Antihypertonika, Cortikoide, Geriatrika, Hypnotika, Cardiaka, Hypostatika und Biowirkstoffe.

In einem Beschichtungsgang lassen sich ca. 4 bis 20 g Wirkstoff je m^2 ($= 10.000 \text{ cm}^2$) Trägerfolie aufbringen, so daß 10 cm^2 ($= 2$ übliche Briefmarken) bis zu 20 mg Wirkstoff aufnehmen können.

Die Beschichtungsmasse wird normalerweise auf eine Seite der Trägerfolie aufgebracht, doch ist auch eine beidseitige Beschichtung, insbesondere bei zwei verschiedenen Wirkstoffen möglich. Jede Beschichtung kann einen oder mehrere Arzneimittelwirkstoffe enthalten. Falls bei Verwendung mehrerer Wirkstoffe diese nicht ohne weiteres miteinander verträglich sind und in einer Beschichtungsmasse enthalten sein können, ist es bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform möglich, die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufzubringen und die Wirkstoffe dadurch voneinander zu trennen, wobei erforderlichenfalls eine wirkstofffreie Zwischenschicht vorgesehen werden kann. Weiterhin ist es

- 12 -

möglich, über der wirkstoffhaltigen Schicht noch eine weitere Schutzschicht vorzusehen, welche den/die Wirkstoff(e) gegen eine Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt. In diesen Fällen muß die Schutzschicht 5 demgemäß luft- und feuchtigkeitsundurchlässig und/oder durch Zusatz entsprechender Farbstoffe bzw. Pigmente licht- undurchlässig sein.

Weiterhin kann durch entsprechenden Aufbau der Beschich-
10 tung die Wirkstoffabgabe nach Verabreichung des Arznei-
mittels gesteuert werden. Beispielsweise ist es möglich,
eine Wirkstoffschicht zwischen mindestens zwei weiteren
Schichten anzutragen, welche die Wirkstoffresorption im
Magen/Darmtrakt in an sich bekannter Weise steuern. Dabei
15 kann die Wirkstoffschicht z.B. zwischen zwei säure-
unlöslichen Schichten angeordnet werden, so daß bei
Verabreichung der Magen passiert wird und die Resorption
erst im Darmtrakt erfolgt. In ähnlicher Weise können
unterschiedliche Wirkstoffe in verschiedenen Schichten
20 übereinander auf die Trägerfolie aufgebracht werden, damit
die Resorption nacheinander und/oder verzögert erfolgt.

Ähnliche pharmakokinetische Effekte lassen sich durch das
Einarbeiten (z.B. Suspendieren) von unterschiedlich vorbe-
25 handelten mikroverkapselten Wirkstoffen erzielen.

Die Beschichtung des Trägermaterials mit der wirkstoffhal-
tigen Beschichtungsmasse erfolgt mittels eines Walzenauf-
tragverfahrens. Dieses für die quantitative Beschichtung
30 besonders geeignete Verfahren arbeitet nach einem dem
Tiefdruck ähnlichen Verfahren, welches als "Akkugravur"
bezeichnet wird. Hierfür geeignete Maschinen sind im
Handel (Fa. Pagendarm, Hamburg) und erlauben Auftragsge-
wichte bis zu 80 g/m² bei Bahngeschwindigkeiten von

- 13 -

mehreren 100 m/min. Die reproduzierbare Gewichtskonstanz liegt für 20 g/m² bei nur +/- 2,5% für 1 g/m² und für ca. +/- 10% über die gesamte Fläche. Der Auftrag der Beschichtungsmasse erfolgt kontinuierlich über Walzen mit spezieller Feingravur, wobei die eingravierten Rillen zur Laufrichtung der Trägerfolie vorzugsweise einen Winkel von 30 bis 60, insbesondere 45° bilden. In die Walzen können 27 bis 80 Rillen/cm eingeätzt sein. Entsprechend ihrer Form und Tiefe kann die Gravur eine definierte Menge der Beschichtungsmasse aufnehmen und anschließend an die Trägerfolie weitergeben. Durch Variation der Vorlaufgeschwindigkeit, der Laufrichtung und der Gravur sowie durch indirektes Auftragen über eine weitere geschwindigkeitsvariable Walze lassen sich die Beschichtungsmengen sehr exakt einstellen.

Eine zweiseitige Beschichtung ergibt häufig Vorteile, da Probleme durch Verwerfen des Trägermaterials und durch unterschiedliche Hygroskopizität ausgeglichen werden. Mehrfach- und auch Streifenbeschichtungen, ja sogar Druckbildbeschichtungen, sind möglich und bieten bei der Verarbeitung von inkompatiblen Wirkstoffen eine große Variabilität.

Ein anderes geeignetes Auftragverfahren entspricht dem Streichen von Papier oder von Folien. Dabei werden Rohpapiere dadurch verbessert, daß sie ein- oder zweiseitig mit Coatingmaterialien beschichtet werden. Die wässrigen Beschichtungsmassen gelangen zunächst auf ein Walzwerk, welches sie mittels einer rotierenden Walze aufnimmt, mit einem Rakel bestimmten Abstandes auf eine definierte Schichtdicke abstreift, worauf die Walze die Beschichtungsmasse auf den Träger abgibt. Die Trägerfolie, welche 0,30 bis 7,50 m breit sein kann, durchläuft anschließend einen

- 14 -

Trockentunnel und wird dann auf Rollen aufgewickelt. Dieser Vorgang ist in einem oder mehreren Schritten ein- oder zweiseitig wiederholbar, wobei auch eine bereits beschichtete Fläche nochmals beschichtet werden kann. Das Gewicht des Trägermaterials nimmt um das der Trockenmasse zu. Die Genauigkeit des Auftragverfahrens mittels dieses Rakel-Verfahrens liegt reproduzierbar bei +/- 5%. Sie ist abhängig von der jeweiligen Schichtdicke, die variabel zwischen 4 und 40 g/m² betragen kann. Innerhalb der einzelnen Fertigungen kann eine Gewichtstoleranz pro Flächeneinheit bis unter +/- 1% erreicht werden.

Bei Aufbringung mehrerer Schichten, wie dies oben bereits beschrieben wurde, werden diese nacheinander aufgebracht, wobei ggf. jede Beschichtung zuvor eine Trocknungsstation durchläuft. Diese kann beispielsweise aus einem temperierten Walzenpaar und einem in Sektionen steuerbaren Trockentunnel bestehen. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird das beschichtete Material auf Rollen aufgewickelt.

Die wirkstoffbeschichtete Trägerfolie wird anschließend in Dosiseinheiten vorzerteilt, welche ähnlich wie Briefmarken abtrennbar sind. Normalerweise wird diese Vorzerteilung beim Arzneimittelhersteller erfolgen, es ist jedoch auch denkbar, das beschichtete Material beispielsweise an Krankenhäuser oder Apotheken auszuliefern, wo dann die Vonzerteilung dosisabhängig oder auch individuell nach ärztlicher Vorgabe durchgeführt werden kann.

Die Vonzerteilung erfolgt in besonders einfacher Weise durch Perforierung oder Stanzung, wobei es möglich ist, diesen Schritt mit der Bedruckung des Trägermaterials zu kombinieren. In vielen Fällen wird es allerdings günstiger

- 15 -

sein, die Bedruckung des Trägermaterials vor der Beschichtung vorzunehmen.

Vor oder besser nach Verteilung der wirkstoffhaltigen
5 Beschichtung in Dosiseinheiten wird das beschichtete
Trägermaterial zu gebrauchsfertigen Abschnitten zerschnitten, welche eine bestimmte Anzahl von Dosiseinheiten
enthalten. Es ist auch denkbar, das Material auf Rollen zu
schmalen Bändern zu zerschneiden. Von einer solchen Einzel-
10 rolle können dann die einzelnen Dosiseinheiten ähnlich wie
einzelne Briefmarken abgetrennt werden.

Da als Grundstoffe für die Herstellung der erfindungsge-
mäßen Darreichungsform überwiegend Naturstoffe wie Stärken
15 und Gelatine verwendet werden, erhält man insgesamt Pro-
dukte, welche den bekannten Oblaten ähneln und deren orale
Einnahme keinerlei Schwierigkeiten bereitet. Wichtig ist,
daß das Fertigprodukt weitgehend von Wasser befreit ist,
d.h. einen Wassergehalt von wengier als 10 und vorzugs-
20 weise von weniger als 2% aufweist, da sonst Schimmelbil-
dung auftreten kann.

Vorstehend wurde die Erfindung im wesentlichen im
Zusammenhang mit Arzneimitteln beschrieben, worauf sie
25 jedoch keineswegs beschränkt ist. Beispielsweise lassen
sich in derselben Weise auch Dosierungsformen für
chemische Reagentien, Aromastoffe und dergleichen her-
stellen.

30 Zur näheren Erläuterung der Erfindung soll das nach-
folgende Ausführungsbeispiele dienen.

- 16 -

Beispiel

Herstellung einer Arzneimittel-Darreichungsform in Form einer beschichteten Folie.

- 5 Zur Herstellung einer wasserlöslichen Trägerfolie wurde von folgender Zusammensetzung ausgegangen:

Gelatine	10,0	Gew.-Teile = 25%
Kartoffelstärke	8,0	" " " = 20%
10 Glycerin	1,5	" " " = 3,75%
gereinigtes Wasser	20,5	" " " = 51,25%

Die Viskosität der schleimartigen Zusammensetzung betrug 15 bei 50°C ca. 3000 cPs. Mit Hilfe des Streichverfahrens wurde die Masse zu einer Folie verarbeitet, welche nach dem Trocknen noch 9,3% Restwasser enthielt.

Unter Verwendung derselben Grundstoffe wie für die Trägerfolie wurde die Beschichtungsmasse gemäß folgender Rezeptur hergestellt:

Gelatine	10,0	Gew.-Teile = 18,2%
Kartoffelstärke	5,0	Gew.-Teile = 9,1%
25 Glycerin	1,0	Gew.-Teile = 1,8%
Wirkstoff	5,0	Gew.-Teile = 9,1%
gereinigtes Wasser	34,0	Gew.-Teile = 61,8%

- 30 Die Viskosität der schleimartigen Zusammensetzung betrug temperatur- und wirkstoffabhängig zwischen 4.000 und 10.000 cPs. Zur Herstellung der Beschichtungsmasse wurde zunächst die Gelatine in einer ausreichenden Menge Wasser gelöst. Dazu wurde Wasser von 90 bis 95°C vorgelegt, in

- 17 -

das die Gelatine unter Röhren eingetragen wurde. In einem getrennten Ansatz wurde der Wirkstoff zusammen mit dem Glycerin in Wasser gelöst. Schließlich wurde die Kartoffelstärke bei 50 bis 60°C unter Röhren in einer ausreichenden 5 Menge Wasser angerührt. Die Gelatinelösung und die Kartoffelstärkesuspension wurden zusammengegeben und die Wirkstoffsuspension wurde in die Mischung langsam eingerührt, wobei Lufteinschlüsse vermieden wurden. Die Temperatur wurde auf 55 bis 60°C gehalten. Zuletzt wurde der ge- 10 wünschte Wassergehalt durch Zugabe von weiterem Wasser eingestellt.

Die Beschichtungsmasse wurde mittels Akkugravur mit einem Naßbeschichtungsgewicht von 55 g/m² auf die Trägerfolie 15 aufgebracht. Nach dem Trocknen betrug das Beschichtungsgewicht 23 g/m² entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 5 g/m². Die wirkstoffbeschichtete Folie wurde anschließend kastenartig perforiert, so daß die einzelnen Abschnitte bei Abmessungen von 2 x 2,5 cm eine Fläche von 5 cm² 20 aufwiesen. Ein solcher Abschnitt enthielt 2,5 mg Wirkstoff.

Nach dem Trocknen lag die Restfeuchtigkeit des Produktes bei 8,6%.

25

Es wurde eine Darreichungsform erhalten, welche bei oraler Einnahme im Mund rasch quillt und zergeht und sich demgemäß leicht schlucken läßt.

30

35

Patentansprüche

5 1. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe in Form einer Folie mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

a) aus einer wässrigen Zusammensetzung auf Basis von Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie gegebenenfalls natürlichen und/oder synthetischen Harzen und Gummen eine wasserlösliche Trägerfolie herstellt,

15

b) eine wässrige Zusammensetzung aus dem Wirkstoff sowie Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie gegebenenfalls natürlichen und/oder synthetischen Harzen und Gummen herstellt, und

20

c) die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels eines Walzenauftragverfahrens in genau vorbestimmter Menge (Schichtdicke) auf mindestens eine Seite der Trägerfolie aufbringt.

25

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Trägerfolie zusätzlich inerte lösliche und/oder unlösliche Füllstoffe, Zucker und/oder andere Süßstoffe, weitere Weichmacher, insbesondere Polyoole, Wachse, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konserverungsmittel enthält.

35

- 19 -

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Beschichtung ferner inerte lösliche und/oder unlösliche Füllstoffe, Zucker und/oder andere Süßstoffe, weitere Weichmacher, insbesondere Polyoole, Wachse, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konservierungsmittel enthält.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels Rasterwalzen, welche eine definierte Menge der Beschichtungsmasse aufnehmen und wieder abgeben, auf die Trägerfolie aufbringt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtungsmasse kontinuierliche mittels glatter Walzenpaare, welche in geschwindigkeitsversetztem Gleichlauf die Masse aufnehmen und in definierter Menge abgeben, auf die Trägerfolie aufbringt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Herstellung der Trägerfolie und der Beschichtungsmasse 8 bis 10 Gew.-Teile Gelatine, 4 bis 8 Gew.-Teile Stärke, 1 bis 2 Gew.-Teile Glycerin und 20 bis 50 Gew.-Teile Wasser enthält.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsmasse bis zu 10 Gew.-Teile des Wirkstoffes enthält.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung eines Kombinationspräparates auf die Ober- und die Unterseite der Trägerfolie unterschiedliche Wirkstoffe aufbringt.

- 20 -

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Beschichtungsmasse verwendet, welche mehr als einen Wirkstoff enthält.
- 5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufbringt.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man miteinander inkompatible Wirkstoffe in getrennten Schichten auf die Trägerfolie aufbringt und ggf. zwischen den beiden wirkstoffhaltigen Beschichtungen eine wirkstofffreie Zwischenschicht vorsieht.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Wirkstoffschicht jeweils zwischen mindestens zwei weiteren Schichten anordnet, welche die Wirkstoffresorption im Magen/Darmtrakt in sich bekannter Weise steuern, wobei eine der Schichten die Trägerfolie sein kann.
- 20 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man über der Wirkstoffschicht eine weitere Schicht aufbringt, welche den Wirkstoff gegen Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt.
- 25 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die mit Wirkstoff beschichtete wasserlösliche Folie durch Perforieren oder Stanzen in Abschnitte unterteilt, welche definierte Dosiseinheiten des Wirkstoffes enthalten.

- 21 -

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die Rückseite des Trägermaterials mit die Wirkstoffzusammensetzung und/oder deren Einnahme betreffenden Informationen bedruckt.

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REP

International Application No PCT/EP 86/00571

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. ⁴ A 61 K 9/24; A 61 K 9/70

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁴	A 61 K; A 61 J; A 61 L

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	DE, A, 2746414 (E. GERLACH GMBH) 26 April 1979, see pages 1-4; claims; see page 8, line 1 - page 12, line 3 -----	
A	GB, A, 1061557 (ASHE CHEMICAL LTD.) 15 March 1964, see page 1, line 29 - page 2, line 17 -----	
A	Chemical Abstracts, vol. 85, Nr. 10, 6 September 1976, Columbus, Ohio (US) see page 364, column 2, abstract Nr. 68303m & JP, A, 7654917 (TOPPAN PRINTING CO.) 14 May 1976 -----	
A	GB, A, 139077 (POND) 18 March 1920, see page 3, line 15 - page 4, line 32 -----	

¹⁰ Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

9 January 1987 (09.01.87)

Date of Mailing of this International Search Report

13 February 1987 (13.02.87)

International Searching Authority

Signature of Authorized Officer

European Patent Office

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/EP 86/00571 (SA 149CS)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 02/02/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2746414	26/04/79	None	
GB-A- 1061557		None	
GB-A- 139077		None	